

OCTROOIRAAD

PRIJS f2.50



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6 5 0 9 9 3 0

Klasse 124 hb 6 a (124 hb 6 a 4).

I. P. C. C 07 d (A 61 k 3/00).

Indieningsdatum: 30 juli 1965,
24 uur.

Datum van terinzagelegging: 1 februari 1966.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: J.R.Geigy, A.G.,

te Bazel, Zwitserland

Gemachtigde: Nederlandsch Octrooibureau (~~Tr. M. Rusting~~, Dr. J. G. Frielink en Ir. G. F. van der Beek), Zwarteweg 5, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 31 juli 1964 (No. 10068/64 Zwitserland)

Korte aanduiding: Werkwijze ter bereiding van nieuwe amiden van onverzadigde vetzuren.-

- - - - -

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van nieuwe amiden van onverzadigde vetzuren.

Amiden met de algemene formule volgens figuur 1, waarin R_1 -CO- de acylrest van een tenminste 2 en ten hoogste 4 niet gecumuleerde C-C-dubbele bindingen bevattend vetzuur met 18-20 koolstofatomen, R_2 een halogeenatoom, een alkyl-, alkoxy-, alkenyloxy-, alkylthio-, alkenylthio-, hydroxyalkyl-, alkanoylalkyl-, oxoalkylgroep, de hydroxyl-, mercapto-, sulfo-, sulfamoyl-, nitro-, cyaan- of aminogroep, een alkylaminogroep, dialkylamino-, alkanoylamino-, een mono- of dichlooranilino-groep, een alkoxycarbonyl-, een carbamoyl- of een mono- of dialkylcarbamoylgroep en R_3 een waterstofatoom, een halogeenatoom of een alkylrest met een gering aantal koolstofatomen en R_4 een waterstofatoom of een alkylrest betekenen waren tot nu toe niet bekend.

6 5 0 9 9 3 0

Zoals nu verrassenderwijs werd gevonden, bezitten dergelijke verbindingen waardevolle farmacologische eigenschappen, in het bijzonder antivirale en tumorremmende activiteit, waarbij ook de gunstige verhouding van de significant werkzame tot de maximaal getolereerde doses opmerkelijk is. De antivirale activiteit kon bijvoorbeeld bij de subcutane en orale toediening worden gesteld in geval van Herpes simplexvirus, influenza-A-virus en vaccinia-virus, terwijl de tumorremmende activiteit zich in dierproeven bij subcutane en orale toediening in geval van getransplanteert Ehrlichcarcinoom, bij geïnduceerd methyleholanthreensarcoom (MC-sarcoom) en bij geïnduceerd dimethylbenzanthraceenhuidcarcinoom (DMBA-carcinoom) van de muis laat aantonen. Voor deze tumorproeven worden series van 5 dieren per dosis dubbel zo grote controleseries toegepast.

De actieve stoffen worden bij Ehrlichcarcinoom op 4 en bij de inductietumoren op 8 op elkaar volgende dagen in doses, die ten hoogste $1/4$ resp. $1/8$ van de dosis tolerata maxima (Dtm) bedragen toegediend en de grootte van de tumoren 6 resp. 1 dag na afsluiten van de proeven bepaald door meting van de dwarsdoorsnede. De uitkomst van de tumorgroei voortspruitende werking W van een verbinding wordt op grond van de vermindering van de dwarsdoorsnede van de tumoren bij proefseries van tumoren vergeleken met de controleseries vastgesteld.

De nieuwe volgens de uitvinding bereide verbindingen vertonen hierbij ook hun superieure activiteit vergeleken met de niet gesubstitueerde basisstructuur, het N-(2-pyridyl)linolamine [F.Zetsche, Ber. 71 1516 - 1521 (1938)], zoals uit de in de volgende tabel opgestelde vergelijking van deze basisstructuur met een karakteristieke vertegenwoordiger van de nieuwe amiden met de formule volgens figuur 1 duidelijk blijkt.

Stof	Type tumor	Dosering mg/kg	Werkings- W
N-(5-methyl 2-pyridyl) linolamide	Ehrlich-carcinoom	4x12.50 s.c.	25%
		4x625 s.c.	25%
		4x312.5 s.c.	25%
		4x1250 p.o.	25%
		4x625 p.o.	10-25%
(Dtm > 5g/kg)	MC-sarcoom	8x625 s.c.	50-75%
	DMBA-carcinoom	8x625 s.c.	75%
		8x312.5 s.c.	50%
		8x312.5 s.c.	75-99%
N-(2-pyridyl)linolamide	Ehrlich carcinoom	4x1250 s.c.	0
		4x1250 p.o.	0
(Dtm > 5g/kg)	MC-sarcoom	8x625 s.c.	25%
		8x625 p.o.	10-25%
	DMBA-carcinoom	8x625 s.c.	10-25%
		8x625 p.o.	0

In de verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1 is $R_1=CO$ -bijvoorbeeld de acylrest van linolzuur, Δ -linoleenzuur, 7,9-octadecaadiezennuur of arachidonzuur.

De substituent R_2 is bijvoorbeeld chloor, fluor, broom, jood, een methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, tert.-butyl-, methoxy-, ethoxy-, n-propoxy-, isopropoxy-, n-butoxy-, isobutoxy-, n-hexoxy-, allyloxy-, methallyloxy-, methyl-, mercapto-, ethylmercapto-, isopropylmercapto-, n-butylmercapto-, allylmercapto-, hydroxymethyl-, α -hydroxyethyl-, α -hydroxypropyl-, α -hydroxypentyl-, β -hydroxyethyl-, acetoxymethyl-, α -acetoxylethyl-, formyl-, acetyl-, propionyl-, butyryl-, valeryl-, acetonyl-, hydroxy-, mercapto-, sulfo-, sulfamoyl-, nitro-, cyaan-, amino-, methylamino-, ethylamino-, isopropylamino-, n-butylamino-, dimethylamino-, diethylamino-, formamido-, acetamido-, methoxycarbonyl-, ethoxycarbonyl-, carbamoyl-, methylcarbamoyl-, ethylcarbamoyl-, dimethylcarbamoyl-, diethylcarbamoyl-, 4-chlooranilino-, 2,4-dichlooranilino-, of 3,4-dichlooranilino-groep.

R_3 geeft bijvoorbeeld een waterstofatoom, een halogeenaatoom of een alkylrest met een gering aantal koolstofatomen. Als zodanig kunnen ook ureumadducten van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1, alsmede zuuradditiesouten met anorganische en organische zuren van dergelijke verbindingen met de algemene for-

mule volgens figuur 1, alsmede de pyridylrest als substituent R_2 een zoutvormende groep, zoals bijvoorbeeld een amino-, alkylamino- of dialkylaminogroep bevat.

5 Ter bereiding van de nieuwe amiden met de algemene formule volgens figuur 1 zet men een zuur met de algemene formule volgens figuur 2, waarin R_1 -CO- de boven aangegeven betekenis heeft, of
10 een reactief functioneel derivaat van een dergelijk zuur om met een aan de kern gesubstitueerd aminopyridine of aan de kern gesubstitueerd alkylaminopyridine met de algemene formule volgens figuur 3, waarin R_2 , R_3 en R_4 de boven aangegeven betekenis hebben of met
15 een reactief functioneel derivaat ervan. Bij het uitvoeren van deze wijze van werken wordt bijvoorbeeld een zuur met de algemene formule volgens figuur 2 omgezet met een verbinding met de formule volgens figuur 3 in tegenwoordigheid van een carbodiimide, zoals
20 bijvoorbeeld dicyclohexylcarbodiimide, in een inert oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld tetrahydrofuran. Alkylesters, zoals bijvoorbeeld de methyl- of ethylesters van zuren met de algemene formule volgens figuur 2, voorts ook de amiden leveren bij verhitten met verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3 de overeenkomstige gesubstitueerde amiden met de algemene formule volgens figuur 1 op.

Als andere reactieve functionele derivaten van zuren met de algemene formule volgens figuur 2 zijn de halogeniden of anhydriden, in het bijzonder de gemengde anhydriden met koolzuurhalfesters geschikt.

25 Deze functionele derivaten worden omgezet met een verbinding met de algemene formule volgens figuur 3; bij voorkeur in tegenwoordigheid van een zuurbindend middel, bijvoorbeeld van een sterke organische base, zoals triethylamine, pyridine of *N*-collidine, die in overmaat ook kan dienen als reactiemedium of in tegenwoordigheid van een overmaat van de reactiecomponenten met de algemene
30 formule volgens figuur 3, al dan niet in aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld benzeen, tetrahydrofuran of dimethylformamide.

Als modificatie van de omzetting van zuurhalogeniden met verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3 in tegenwoordigheid van zuurbindende middelen dient de omzetting van de zuur-
35

6509930

halogeniden met geschikte tertiaire organische basen, in het bijzonder triethylamine, in een inert organisch oplosmiddel, af-filtreren van het gevormde hydrochloride en omzetting van het in oplossing voorkomende keteen resp. keteen-dimeer met de gewenste verbinding met de algemene formule volgens figuur 3 te worden genoemd. Reactieve esters van zuren met de algemene formule volgens figuur 2 zijn bijvoorbeeld de p-nitrofenylester en cyaanethyl ester ervan, die zonodig onder verwarmen in inerte organische oplosmiddelen kunnen worden omgezet met verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3. Onder dergelijke omstandigheden worden de 1-imidazoliden van de genoemde zuren omgezet met verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3.

Als reactieve functionele derivaten van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3, die direct kunnen worden omgezet met zuren met de algemene formule volgens figuur 2, kunnen die van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3 met een waterstofatoom als R_3 afgeleide isocyanaten en isothiocyana-ten worden genoemd.

Deze worden verhit met de zuren met de algemene formule volgens figuur 2, tot de equimoleculaire hoeveelheid kooldioxyde resp. kooloxysulfide is vrijgekomen.

De reacties met isocyanaten en isothiocyanaaten kunnen worden uitgevoerd, al dan niet in aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel met een voldoende hoog kookpunt resp. kooktraject. In plaats van isocyanaten kunnen ook voortrappen hiervan worden toegepast d.w.z. in het bijzonder de aziden van de overeenkomstige de definitie voor R_2 en R_3 gesubstitueerde pyridinecarbonzuren met zuren met de algemene formule volgens figuur 2 onder verwarming in geschikte inerte organische oplosmiddelen. Verder worden bijvoorbeeld N-chloorcarbonylderivaten van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3, in het bijzonder van die met een alkylrest, voor R_4 met zouten bijvoorbeeld alkalizouten van zuren met de algemene formule volgens figuur 2 omgezet in aanwezigheid van inerte organische oplosmiddelen en de reactiemengsels verhit, tot de equimoleculaire hoeveelheid kooldioxyde is vrijgekomen uit de primair gevormde carbonzuur-carbaminezuur.

anhydriden. Men kan eveneens van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3 met een alkylrest als R_4 zwaveligzuur-monoalkylesteramiden en fosforzuur o-fenyleendiesteramiden afleiden, die bij de omzetting met zuren met de algemene formule volgens figuur 2 in organische oplosmiddelen, zoals bijvoorbeeld pyridine, dioxan of dimethylformamide resp. benzeen de gewenste amiden met de algemene formule volgens figuur 1 opleveren.

Andere reactieve functionele derivaten van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3 zijn bijvoorbeeld de door omzetting van deze aminen met trimethylsilylchloride in inerete watervrije organische oplosmiddelen verkrijgbare N-trimethylsilylderivaten o.a. bijvoorbeeld trimethylsilylaminopyridinecarbonzuuramiden ($R_2 = \text{CONH}_2$), die zich met reactieve functionele derivaten van zuren met de algemene formule volgens figuur 2 in inerte organische oplosmiddelen laten omzetten tot N-trimethylsilylderivaten van amiden met de algemene formule volgens figuur 1, waaruit bij ontleden met water of alkanolen met een gering aantal koolstofatomen de gewenste amiden ontstaan.

Een ander type van de reactieve derivaten van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 3 zijn de in de beide pyridinerings overeenkomstig de definitie van R_2 en R_3 gesubstitueerde N.N'-dipyridylcarbodiimiden, die hunnerszijds bijvoorbeeld kunnen worden verkregen door verhitten van de overeenkomstige, gesubstitueerde N.N'-dipyridylthiourea met lood (II)oxyde in abs. toluen onder geluidelijk afdestilleren van het oplosmiddel. Bij verhitten van de genoemde carbodiimiden met zuren met de algemene formule volgens figuur 2 in een stroom kooldioxyde op temperaturen van omstreeks 200°C ontstaan de gewenste amiden met de algemene formule volgens figuur 1.

In plaats van zuren met de algemene formule volgens figuur 2 of de reactieve functionele derivaten ervan kunnen desgewenst de verzadigde broomadditieprodukten van deze zuren of van reactieve functionele derivaten ervan met aan de kern gesubstitueerde aminopyridinen of aan de kern gesubstitueerde alkylaminopyridinen met de algemene formule volgens figuur 3 of met reactieve functionele derivaten ervan worden omgezet en de onmiddellijk verkregen

amiden van polybroomvetzuren met 18-20 koolstofatomen op op zichzelf bekende wijze worden gedebromeerd.

Als functionele derivaten van de beide reactiecomponenten voor de vorming van het amide komen in hoofdzaak de boven voor de directe bereiding van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1 genoemde in aanmerking. De debromering geschiedt bijvoorbeeld door koken van de tussenprodukten met zink in ethanol. Daar de broomadditieprodukten van zuren met de algemene formule volgens figuur 1 vaak, bijvoorbeeld in geval van linolzuur en linoleenzuur, in verloop van de isolering uit natuurlijke vetzuurmengsels zonder meer bereid en na het zuiveren weer gedebromeerd moeten worden, brengt de in het voorgaande genoemde modificatie van de werkwijze, uitgaand van mengsels van ruwe zuren geen extra reactietrappen met zich mede, maar stelt alleen een verwisseling van de volgorde van de reacties voor.

Desgewenst worden verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1, die zijn bereid volgens een van de in het voorgaande genoemde werkwijzen, omgezet in andere verbindingen met deze algemene formule. In het bijzonder worden desgewenst verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1, die als rest R_2 een nitrogroep bevatten, gereduceerd tot overeenkomstige verbindingen met een aminogroep als rest R_2 . Ditzelfde geldt ook voor de overeenkomstig gesubstitueerde polybroomvetzuuramiden, d.w.z. de omzetting van de nitrogroep in de aminogroep kan bij de op de tweede plaats genoemde werkwijze ook worden ingevoegd tussen de amidvorming en de debromering. De reductie van de nitrogroep tot de aminogroep wordt bijvoorbeeld uitgevoerd met waterstof in tegenwoordigheid van een edel metaal als katalysator, zoals bijvoorbeeld palladium op calciumcarbonaat, bij kamertemperatuur en normale druk in een organisch oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld ethanol en afgebroken na opname van de ca. driedubbele molaire hoeveelheid waterstof.

Voorts worden desgewenst verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1 of de in de tweede werkwijze als tussenprodukten optredende polybroomvetzuuramiden, die als rest R_2 een oxoalkylrest, zoals bijvoorbeeld een alkanoylrest (Oxoalkylrest).

5 β -oxoalkylrest of γ -oxoalkylrest als substituent bevatten, gereduceerd tot overeenkomstige verbindingen met een hydroxyalkylrest als rest R_2 . De reductie van verbindingen volgens de definitie met de algemene formule volgens figuur 1 geschiedt bij voorbeeld met behulp van natrium- of kaliumboorhydride in een organisch oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, dioxan of tetrahydrofuran. De reductie van het in de pyridinering door een oxoalkylrest gesubstitueerd polybroomvetzuuramide kan bijvoorbeeld op katalytische wijze worden uitgevoerd analoog aan de reductie van een nitro-
10 groep tot opname van de equimoleculaire hoeveelheid waterstof.

Tenslotte laten desgewenst amiden met de algemene formule volgens figuur 1, die als rest R_2 een hydroxyalkylgroep of een aminogroep bevatten, of de overeenkomstige gesubstitueerde polybroomvetzuuramiden zich acyleren tot de overeenkomstige amiden met
15 een alkanoyloxyalkyl- of alkanoylaminogroep. De acylering geschiedt bijvoorbeeld door behandelen met een alkaanzuurhalogenide of -anhydride. Zonodig in tegenwoordigheid van een zuurbindend middel, zoals bijvoorbeeld van pyridine of een alkalicarbonaat in een organisch oplosmiddel of van natronloog in een tweefasisch organisch-waterig systeem.
20

De invoering van de acetylrest geschiedt bij voorbeeld het eenvoudigst door koken van een primair reactieproduct met vrije hydroxyl- of aminogroep in overmaat azijnzuuranhydride.

25 De voor het acyleren toegepaste amiden met de algemene formule volgens figuur 1 met de aminogroep of met een hydroxyalkylgroep als rest R_2 worden hunnerzijds bijvoorbeeld verkregen door de in de voorgaande alinea's vermelde reducties van amiden met de algemene formule volgens figuur 1, die op de overeenkomstige plaats de nitrogroep resp. een hydroxyalkylgroep als substituent
30 bevatten. Hetzelfde geldt voor de overeenkomstige polybroomvetzuuramiden. Amiden van onverzadigde vetzuren, alsmede van geschikte polybroomvetzuren, die als rest R_2 een hydroxylgroep bevatten, verkrijgt men bijvoorbeeld door directe acylering aan het stikstofatoom van geschikte pyridinederivaten met de algemene formule
35 volgens figuur 3 met zuren met de algemene formule volgens figuur 2 of de reactieve functionele derivaten ervan resp. met de over-

6509930

eenkomstige polybroomvetzuren of de analoge derivaten ervan.

De omzetting van verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1 in de reeds vermelde ureumadducten geschiedt bijvoorbeeld door toevoegen aan een verbinding met de algemene formule volgens figuur 1 van een oplossing van ureum in methanol en afscheiden van het neergeslagen adduct.

De omzetting van de hiervoor geschikte verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1 in de verder boven reeds vermelde zuuradditiesouten kan op de gebruikelijke wijze plaats hebben. Als voor zoutvorming geschikte zuren kunnen bijvoorbeeld worden vermeld: chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur, methaansulfonzuur, ethaandisulfonzuur, β -hydroxyethaansulfonzuur, azijnzuur, melkzuur, oxaalzuur, barnsteen zuur, fumaarzuur, maleinezuur, appelzuur, wijnsteen zuur, citroenzuur, benzoëzuur, salicylzuur, fenylazijnzuur en amandelzuur.

De toediening van de volgens de uitvinding verkrijgbare nieuwe amiden van onverzadigde vetzuren overeenkomstig de algemene formule volgens figuur 1 kan in de gebruikelijke doseseenheden, zowel oraal, rectaal, als ook parenteraal, in het bijzonder subcutaan plaats hebben. Geschikte toepassingsvormen voor perorale toediening zijn bijvoorbeeld tabletten, dragées, en gelatinecapsules. Rectaal kunnen de verbindingen met de algemene formule volgens figuur 1 worden gecombineerd met de gebruikelijke suppositoriamassa's vele bezitten zelfs een voor deze wijze van toediening bijzonder geschikt smeltpunt resp. smelttraject. Voor subcutane injectie komen bijvoorbeeld oplossingen in geschikte vette oliën of in mengsels van water en oplosmiddelen, zoals bijvoorbeeld triethyleenglycol, in aanmerking. In het bijzonder voor de behandeling van virusinfecties van de luchtwegen zijn ook stroepachtige toepassingsvormen geschikt.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden, doch beperkt zich hiertoe genadele.

Voorbeeld I

N-(5-chloor 2-pyridyl)linolamide

2,57 g (0,02 mol) 2-amino 5-chloorpyridine en 2,22 g (0,022 mol) triethylamine worden opgelost in 100 cm³ benzeen.

Onder roeren en koelen met ijswater worden 6 g (0,02 mol) linoleylechloride, opgelost in 30 cm³ benzeen binnen 10 minuten toegedruppeld en het mengsel nog 2 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het verkregen triethylaminehydrochloride wordt afgezogen en gewassen met warme benzeen.

Het filtraat wordt na toevoegen van een stabilisator [0,5% de decylgallaat, 0,5% [D.L.]- α -tocoferol] ingedampt en het ruwe produkt (7,8 g) opgelost in laagkokende petroleumether (40-60°C) en gechromatografeerd aan 300 g aluminiumoxyde (trap III, volgens Brockmann). De met petroleumether (40-60°C), een mengsel van petroleumether en benzeen geelueerde fracties worden onderzocht door foelischromatografie (Volgens Stahl, silicagel G, loopmiddel: een mengsel van aceton en hexaan 1:4, ontwikkeling: fosformolybdeenzuur 20% in alcohol. R_f-waarde van het N-(5-chloor 2-pyridyl)linolamide: 0,7.

De zuivere N-(5-chloor 2-pyridyl)linolamide bevattende fracties worden bijeengevoegd en ingedampt, smp. 28°C.

Fracties, die verontreinigd produkt bevatten, worden bijeengevoegd, ingedampt en nogmaals gechromatografeerd (Alox III, 150 g). Zoals boven beschreven worden de zuiver N-(5-chloor 2-pyridyl)linolamide bevattende fracties geïdentificeerd, bijeengevoegd en ingedampt.

Op analoge wijze worden bijvoorbeeld bereid:

		Smp.:
25	N-(6-fluor 3-pyridyl)linolamide	30°C
	N-(5-jood 2-pyridyl)linolamide	51"
	N-(3,5-dibroom 2-pyridyl)linolamide	72"
	N-(6-chloor 3-pyridyl)linolamide	48"
	N-(6-methyl 3-pyridyl)linolamide	23"
30	N-(6-acetylamino 3-pyridyl)linolamide *)	128"

* De bereiding van het N-(6-acetylanino 3-pyridyl)linolamide geschiedt in tetrahydrofuran, het produkt wordt herkristalliseerd uit methanol.

Voorbeeld II

N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide

4,32 g (0,04 mol) 2-amino 5-methylpyridine worden opgelost

in 100 cm³ benzeen. Onder roeren en koelen (ijswater) worden 6,0 g (0,02 mol) linoleoylchloride in 30 cm³ benzeen toegedruppeld binnen 10 minuten en het mengsel bij kamertemperatuur nog twee uur geroerd. Het neergeslagen 2-amino 5-methylpyridinehydrochloride wordt afgezogen en gewassen met warme benzeen.

Het filtraat wordt na toevoegen van een stabilisator ingedampt analoog aan voorbeeld I en aan het ruwe produkt worden 50 g ureum, opgelost in 150 cm³ hete methanol toegevoegd en men laat de verkregen oplossing 12 uur staan bij 10°C. De verkregen kristallen van het ureumadduct worden afgezogen, gewassen met 10 cm³ koude ether en herkristalliseerd uit methanol. Deze bestaan uit 3 gew. dln. ureum en 1,1 gew.dln. N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide. Ter ontleding van het verkregen complex worden 10 g hiervan uitgetogen in 100 cm³ H₂O en de olie, die zich afscheidt van het N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide uitgeschud met petroleumether. Na indampen van het oplosmiddel blijft de gezuiverde, kleurloze stof achter, smpt. 16°C.

Het ruwe N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide kan ook worden gezuiverd door centrifugale moleculaire destillatie.

Op analoge wijze kunnen worden bereid:

N-(4.6-dimethyl 2-pyridyl) linolamide n _D ^{28°} :	1.5154
N-(6-methoxy 3-pyridyl)linolamide smpt. 28°	
N-(2-chloor 3-pyridyl)linolamide n _D ^{25°} :	1.5222

Voorbeeld III

N-(5-sulfo 2-pyridyl)linolamide

6,0 g (0,02 mol) linoleoylchloride en 3,48 g (0,02 mol) 2-aminopyridine 5-sulfonzuur worden onder roeren in een stikstofstroom gedurende 3 uur verhit op 160°C. Na afkoelen wordt het reactiemengsel geextraheerd met kokende benzeen het resterende reactieprodukt gewassen met water en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en water. Smpt. 260°C (ontleding).

Voorbeeld IV

N-(6-methyl 2-pyridyl)linolamide

8,4 g (0,03 mol) linolzuur en 3,03 g (0,03 mol) triethylamine worden opgelost in 100 cm³ tetrahydrofuran en de oplossing gekoeld tot -15°C. Onder roeren worden 3,23 g (0,03 mol) ethylester van

chloormierezuur, opgelost in 20 cm³ tetrahydrofuran toegedruppeld, waarbij de temperatuur niet mag stijgen boven -10°C.

Na 15 minuten roeren bij -10°C wordt een oplossing van 3,24 g 2-amino 6-methylpyridine in 20 cm³ tetrahydrofuran toegevoegd bij -8° tot -12°C. Het mengsel wordt een uur geroerd bij -10°C en na verwijderen van de koeling nog 12 uur bij kamertemperatuur. Het verkregen triethylaminehydrochloride wordt afgezogen en gewassen met warme benzeen. Analoom aan voorbeeld I wordt het ruwe produkt gezuiverd door chromatografie over een kolom $n_D^{28^\circ} = 1.5150$.

Voorbeeld V

N-(4-methyl 2-pyridyl)linolamide

11,2 g (0,04 mol) linolzuur en 4,32 g (0,04 mol) 2-amino 4-methylpyridine worden opgelost in 100 cm³ tetrahydrofuran. Bij -10°C wordt onder roeren een oplossing van 8,24 g (0,04 mol) N,N'-dicyclohexylcarbodiimide in 50 cm³ tetrahydrofuran toegedruppeld. Na een uur roeren bij -10°C en 4 uur bij kamertemperatuur wordt het verkregen N,N'-dicyclohexylureum afgezogen, gewassen met tetrahydrofuran en het filtraat ingedampt. Analoom aan voorbeeld I wordt het ruwe produkt gezuiverd door chromatografie over een kolom. Smp. van het picraat: 85°C.

Voorbeeld VI

N-(5-nitro 2-pyridyl)linolamide

5,56 g (0,04 mol) 2-amino 5-nitropyridine worden opgelost in 200 cm³ pyridine. Onder roeren en koelen (ijswater) worden 12 g (0,04 mol) linoleoylchloride toegedruppeld en het mengsel nog 6 uren geroerd bij kamertemperatuur. Het verkregen pyridinehydrochloride wordt afgezogen en het pyridine in vacuo (11 mm Hg) verwijderd bij 45°C. Het residu wordt analoom aan voorbeeld I gezuiverd door chromatografie over een kolom. Smp. 38°C.

Op analoge wijze kan bijvoorbeeld het
N-(5-sulfamoyl 2-pyridyl)linolamide, Smp. 115°C
N-(6-hydroxy 2-pyridyl)linolamide, Smp. 80°C.
N-(6-propoxy 3-pyridyl)linolamide, Smp. 41°C.
N-(6-hexoxy 3-pyridyl)linolamide, Smp. 34°C.
N-(5-cyaan 2-pyridyl)linolamide, Smp. 34°C
N-(6-butoxy 3-pyridyl)linolamide, Smp. 31°C.

6509930

N-(6-mercapto 3-pyridyl)linolamide)linolamide Smp. 123°.
 N-(6-dimethylamino 3-pyridyl)linolamide, Smp. 43°, x HCl 250°C
 N-(6-ethoxy 3-pyridyl)linolamide, Smp. 39° C,
 N-(5-broom 2-pyridyl)linolamide, Smp. 45°C.
 5 N-[6-(3'.4'-dichloorfenylamino)3-pyridyl]linolamide, Smp. 100°C.
 N-(5-ethyl 2-pyridyl)linolamide, n_D^{28} : 1.5169.
 N-(6-methylmercapto 3-pyridyl)linolamide, smp. 48°C.
 N-(6-butylmercapto 3-pyridyl)linolamide, smp. 25°C.
 N-(6-allylmercapto 3-pyridyl)linolamide, smp. 30°C.
 10 N-(5-diethylcarbonyl 2-pyridyl)linolamide smp. 25°C.
 N-(5-methyl 2-pyridyl)N-propyllinonamide, n_D^{28} : 1.5234,
 N-(5-carbethoxy 2-pyridyl)linolamide, smp. 34°C
 worden bereid.

Voorbeeld VII

N-(5-chloor 2-pyridyl)linoleenamide

2,57 g (0,02 mol) 2-amino 5-chloorpyridine en 2,22 g (0,22 mol) triethylamine worden opgelost in 100 cm³ benzeen. Onder roeren en koelen (ijswater) in een stikstofatmosfeer worden binnen 10 minuten 6 g (0,02 mol) linolenoylchloride in 30 cm³ benzeen toegedruppeld en het mengsel nog 2 uur geroerd bij kamertemperatuur.
 20 Analooq aan voorbeeld I wordt het reactieprodukt opgewerkt en gezuiverd. n_D^{28} : 1.5251.

Op analoge wijze kunnen bijvoorbeeld worden bereid:

25 N-(6-chloor 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 39°
 N-(5-broom 2-pyridyl)linoleenamide, smp. 52°
 N-(5-jood 2-pyridyl)linoleenamide, smp. 52°
 N-(6-methyl 2-pyridyl)linoleenamide, n_D^{28} : 1.5236
 N-(6-methyl 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 28°
 N-(6-fluor 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 28°
 30 N-(5-methyl 2-pyridyl)arachidonamide, n_D^{28} : 1.5310.

Voorbeeld VIII

N-(5-methyl 2-pyridyl)linoleenamide

4,32 g (0,04 mol) 2-amino 5-methylpyridine worden opgelost in 100 cm³ benzeen. Onder roeren en koelen (ijswater) worden in een
 35 stikstofstroom 6 g (0,02 mol) linolenoylchloride, opgelost in 30 cm³ benzeen, toegedruppeld. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur

wordt het reactieproduct opgewerkt analoog aan voorbeeld II en gezuiverd. Smp. 31°C .

Op analoge wijze worden bijvoorbeeld verkregen:

N-(6-methoxy 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 28°

N-(4,6-dimethyl 2-pyridyl)linoleenamide, n_D^{28} : 1.5240

Voorbeeld IX

N-(5-nitro 2-pyridyl)linoleenamide

5,56 g (0,04 mol) 2-amino 5-nitropyridine worden opgelost in 200 cm³ pyridine. Onder roeren en koelen (ijswater) worden 12 g (0,04 mol) linolenoylchloride in een stikstofstroom toegedruppeld en het reactiemengsel 6 uur geroerd bij kamertemperatuur.

Hierna wordt het opgewerkt analoog aan voorbeeld VI en het N-(5-nitro 2-pyridyl)linoleenamide, geïsoleerd. Smp. 42°C .

Op analoge wijze worden bijvoorbeeld verkregen:

N-(5-cyaaan 2-pyridyl)linoleenamide, smp. 40°

N-(6-ethoxy 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 42°

N-[6-(3'.4'-dichloorfenylamino)3-pyridyl]linoleenamide, smp. 108°

N-(6-allyloxy 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 37°

N-(6-propoxy 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 38°

N-(6-hexoxy 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 30°

N-(butoxy 3-pyridyl)linoleenamide, smp. 36°

N-(5-ethyl 2-pyridyl)linoleenamide, n_D^{28} : 1.5258

Voorbeeld X

N-(4-methyl 2-pyridyl)linolamide.

3,08 g (0,01 mol) ethylester van linolzuur worden met 1,08 g (0,01 mol) 2-amino 4-methylpyridine in een stikstofstroom en onder krachtig roeren gedurende 2 uur verhit op 200°C . Na afkoelen wordt het ruwe produkt analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatograferen in een kolom. Het produkt is identiek met het volgens voorbeeld V bereide N-(4-methyl 2-pyridyl)linolamide. Smp. van het picraat 85°C .

Voorbeeld XI

N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide

a) Aan een oplossing van 11,2 g (0,04 mol) linolzuur en 5,6 g (0,04 mol) p-nitrofenol in 100 cm³ tetrahydrofuran wordt bij -10°C onder roeren een oplossing toegedruppeld van 8,24 g (0,04

mol) N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, opgelost in 50 cm³ tetrahydrofuran. Na een uur roeren bij -10°C en 4 uur bij kamertemperatuur wordt het verkregen N,N'-dicyclohexylureum afgezogen, gewassen met tetrahydrofuran en ingedampt. Het verkregen linolzuur p-nitrofenylester smelt bij 28°C.

b) 4,01 g (0,01 mol) p-nitrofenylester van linolzuur laat men 4 dagen staan met 10,8 g (0,1 mol) 2-amino 5-methylpyridine in 50 cm³ chloroform. Na indampen van het oplosmiddel wordt het ruwe produkt analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatografieren over een kolom. Het produkt is identiek met het volgens voorbeeld II bereide N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide.

Voorbeeld XII

N-(5-methyl 2-pyridyl)7,9-octadecadiëenamide

Analoog aan voorbeeld II worden 6,0 g (0,02 mol) octadeca 7,9-dienoylchloride omgezet met 4,32 g (0,04 mol) 2-amino 5-methylpyridine. Smp. 32°C.

Het toegepaste octadeca 7,9-dienoylchloride wordt bereid door bromeren van oliezuur, dehydrobromeren van het additieprodukt en omzetten in het zuurchloride met behulp van ocalylchloride.

Op analoge wijze wordt bijvoorbeeld bereid: N-(5-chloor 2-pyridyl) 7,9-octadecadiëenamide. Smp. 55°C.

Voorbeeld XIII

N-(5-amino 2-pyridyl)linolamide

4,01 g (0,01 mol) N-(5-nitro 2-pyridyl)linolamide (bereiding zie voorbeeld VI) worden opgelost in 150 cm³ gedestilleerd zeer zuivere alcohol, er worden 1,5 g Pd-CaCO₃-katalysator aan toegevoegd en bij kamertemperatuur en onder normale druk gehydrogeneerd tot 0,03 mol waterstof is opgenomen (duur ca. 30 seconden). De van katalysator ontdane oplossing van het reactieprodukt wordt ingedampt en het residu herkristalliseerd uit methanol. Smp. 42°C, hydrochloride, smp. 87°C.

Voorbeeld XIV

N-(5-amino 2-pyridyl)linoleenamide

4,01 g (0,01 mol) N-(5-nitro 2-pyridyl)linoleenamide (bereiding voorbeeld IX) worden opgelost in 150 cm³ gedestilleerd zeer zuivere alcohol, er worden 1,5 g Pd-CaCO₃-katalysator aan toege-

65.09930

voegd en bij kamertemperatuur en onder normale druk gedurende 30 uur gehydrogeneerd. Het van katalysator ontdane reactieproduct wordt ingedampt en herkristalliseerd uit methanol. Smp. 38°C.

Voorbeeld XV

N-(5-broom 2-pyridyl)linolamide

2,22 g (0,022 mol) triethylamine worden opgelost in 50 cm³ abs. ether. Onder roeren en koelen met ijswater worden binnen 5 minuten 3 g (0,01 mol) linoleoylchloride, opgelost in 20 cm³ abs. ether toegedruppeld. Hierna worden 1,73 g (0,01 mol) 2-amino 5-broompyridine, opgelost in 50 cm³ ethylacetaat, toegedruppeld binnen 10 minuten en het mengsel nog 2 uur geroerd.

Het neergeslagen triethylaminehydrochloride wordt afgezogen en gewassen met warme benzeen. Uit het filtraat verkrijgt men door opwerken en chromatografie aan een kolom aluminiumoxyde analoog aan voorbeeld I het N-(5-broom 2-pyridyl)linolamide, smp. 45°C.

Voorbeeld XVI

N-(5-broom 2-pyridyl)linolamide

2,79 g (0,01 mol) linolamide worden gedurende 2 uur onder roeren en in een stroom stikstof op 220°C verhit met 1,75 g (0,01 mol) 2-amino 5-broompyridine. Na afkoelen wordt het N-(5-broom 2-pyridyl)linolamide analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatograferen over een kolom. Smp. 45°C.

Voorbeeld XVII

N-(5-carbamoyl 2-pyridyl)linolamide

6,85 g (0,05 mol) 6-aminonicotinamide worden opgelost in 100 cm³ dimethylformamide en 5,05 g (0,05 mol) triethylamine. Onder roeren en koelen met ijswater worden 5,43 g (0,05 mol) trimethylsilylchloride, opgelost in 30 cm³ dimethylformamide, toegedruppeld binnen 10 minuten, en het mengsel nog 2 uur geroerd bij kamertemperatuur. Onder roeren en koelen met ijswater worden 5,55 g (0,055 mol) triethylamine en vervolgens 15,0 g (0,05 mol) linoleoylchloride, opgelost in 30 cm³ dimethylformamide toegedruppeld en het mengsel nog 2 uur geroerd. Het reactiemengsel wordt uitgegoten in 800 cm³ ijswater, het verkregen product afgescheiden en onder hoogvacuum 4 uur gedroogd bij 40°C. Nu wordt de olie opgelost in 100 cm³ chloroform en gechromatografeerd over 300 g aluminiumoxyde

(activiteitsrap 3, volgens Brockmann). De met chloroform, een mengsel van chloroform en methanol en methanol geëluëerde fracties worden onderzocht met behulp van foeliechromatografie (Volgens Stahl, silicagel G, elutiemiddel een mengsel van chloroform en methanol 20:1, ontwikkeling: fosformolybdeenzuur 20% in alcohol). De zuiver N-(5-carbamoyl 2-pyridyl)linolamide bevattende fracties worden bijeengevoegd, ingedampt en herkristalliseerd uit een mengsel van methanol en ether. Smp. 142°C.

Voorbeeld XVIII

N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide

Aan 2,80 g (0,01 mol) linolzuur opgelost in 25 cm³ abs. tetrahydrofuran, worden bij kamertemperatuur 1,62 g 1.1'-carbonyldiimidazool toegevoegd.

Na voltooiing van de ontwikkeling van kooldioxyde worden 1,06 g (0,01 mol) 2-amino 5-methylpyridine, dat is opgelost in 20 cm³ abs. tetrahydrofuran, toegevoegd en het reactiemengsel nog 10 minuten verwarmd onder toepassing van terugvloeiokoeling. Het na afdampen van het tetrahydrofuran verkregen residu wordt opgenomen in 50 cm³ ether en driemaal geëxtraheerd met 50 cm³ water. De etheroplossing wordt ingedampt en het N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide wordt analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatografie over een kolom. Smp. 16°C.

Voorbeeld XIX

N-(6-methyl 3-pyridyl)linolamide

1,48 g (0,01 mol) 6-methylnicotinazide en 2,8 g (0,01 mol) linolzuur worden opgelost in 10 cm³ xyleen en verhit tot zich stikstof en kooldioxyde ontwikkelt. De warmtebron wordt snel verwijderd en zodra de stormachtige ontwikkeling van kooldioxyde is afgelopen, wordt het reactiemengsel tot koken verhit onder toepassing van terugvloeiokoeling. Na afdampen van het oplosmiddel wordt het N-(6-methyl 3-pyridyl)linolamide analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatografie over een kolom. Smp. 23°C.

Voorbeeld XX

N-(5-acetylamino 2-pyridyl)linolamide

3,71 g (0,01 mol) N-(5-amino 2-pyridyl)linolamide laat men bij kamertemperatuur 12 uur staan in 10 cm³ pyridine en 10 cm³

6509930

pyridine en 10 cm³ azijnzuuranhydride. Het reactieprodukt wordt uitgegoten op 150 g ijs en de verkregen kristallen van het N-(5-acetylamino 2-pyridyl)linolamide afgezogen en herkristalliseerd uit methanol. Smp. 125°C.

5 Op analoge wijze kan uit N-[5-(1'-hydroxyethyl)2-pyridyl]linolamide het N-[5-(1'-acetoxyethyl)2-pyridyl]linolamide worden bereid, n_D^{28} : 1.5110.

Voorbeeld XXI

N-[5-(1'-hydroxyethyl)2-pyridyl]linolamide

10 0,398 g (0,001 mol) N-(5-acetyl 2-pyridyl)linolamide worden opgelost in 10 cm³ methanol, bij kamertemperatuur worden er 0,056 mg (0,0015 mol) natriumboorhydride aan toegevoegd en men laat de oplossing 2 uur staan. De reactieoplossing wordt bij verminderde druk geconcentreerd tot 3 cm³ en uitgegoten op 30 g ijs. De ver-
15 kregen olie wordt geëxtraheerd met 3 porties van ieder 50 cm³ ethylacetaat, de organische laag gewassen met water en na drogen over natriumsulfaat, ingedampt. N-[5-(1'-hydroxyethyl)2-pyridyl]linolamide wordt analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatograferen over een kolom, n_D^{28} : 1.5214.

Voorbeeld XXII

N-(5-methyl 2-pyridyl)linolamide

20 a) 1,06 g (0,01 mol) 2-amino 5-methylpyridine en 1,1 g (0,011 mol) triethylamine worden opgelost in 50 cm³ chloroform. Onder roeren en koelen met ijswater worden 6,18 g (0,01 mol) 9.10.12.13-tetrabroomstearinezuur, opgelost in 35 cm³ chloroform toegedrup-
25 peld binnen 10 minuten, en het mengsel nog 2 uur geroerd bij kamertemperatuur. De chloroformoplossing wordt driemaal gewassen met water en droog gedampt en het N-(5-methyl 2-pyridyl)9.10.12.13-tetrabroomstearineamide wordt herkristalliseerd uit een mengsel van
30 ether en methanol. Smp. 102°C.

b) 0,690 g (0,001 mol) N-(5-methyl 2-pyridyl)9.10.12.13-tetrabroomstearineamide worden opgelost in 5 cm³ abs. ethanol in een stikstofatmosfeer worden 0,9 g geactiveerd zinkstof toegevoegd en het mengsel 1 uur onder toepassing van terugvloeiokoeling tot kokken verhit. Na afkoelen wordt het zink afgescheiden door filtra-
35 tie, de oplossing droog gedampt en het N-(5-methyl 2-pyridyl)li-

nolamide analoog aan voorbeeld I gezuiverd door chromatografie over een kolom. Smp. 16°C.

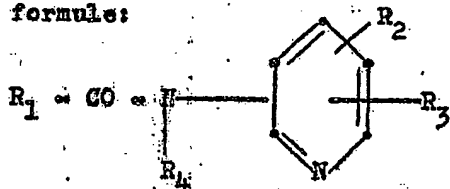
Voorbeeld XXIII

N-(5-amino 2-pyridyl)linolamide

4,02 g (0,01 mol) N-(5-nitro 2-pyridyl)linolamide worden opgelost in een mengsel van 30 cm³ water, 6 cm³ dioxan en 6 cm³ methanol. Er worden 10 g ijzerpoeder aan toegevoegd en het mengsel in een atmosfeer van stikstof gedurende 30 minuten geroerd bij 90°-93°C. Het reactiemengsel wordt warm gefiltreerd en het filtraat droog gedampt. Analoog aan voorbeeld I wordt het N-(5-amino 2-pyridyl)linolamide gezuiverd door chromatografie over een kolom en herkristalliseerd uit hexaan. Smp. 42°C.

CONCLUSIES

1. Werkwijze ter bereiding van nieuwe amiden van onverzadigde vetzuren, met het kenmerk, dat men verbindingen met de algemene formule:



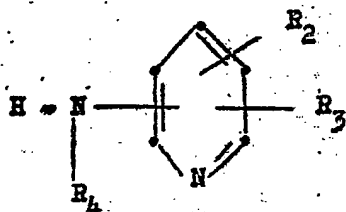
waarin R_1 -CO- de acylrest van een tenminste 2 en ten hoogste 4 niet gecumuleerde C-C-dubbele bindingen bevattend vetzuur met 18-20 koolstofatomen, R_2 een halogeenaatoom, een alkyl-, alkoxy-, alkenyloxy-, alkylthio-, alkenylthio-, hydroxyalkyl-, alkanoyloxy-, alkyl-, oxoalkylgroep, de hydroxyl-, mercapto-, sulfo-, sulfamoyl-, nitro-, cyaan- of aminogroep, een alkylamino-, dialkylamino-, alkanoylamino-, een monochloor- of dichlooranilino-groep, een alkoxy-carbonyl-, een carbamoyl- of een mono- of dialkylcarbamoylgroep en R_3 een waterstofatoom, een halogeenaatoom of een alkylrest en R_4 een waterstofatoom of een alkylrest betekenen, op op zichzelf bekende wijze bereidt.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een zuur met de algemene formule:



waarin R_1 -CO de in conclusie 1 aangegeven betekenis heeft, of een reactief functioneel derivaat van een dergelijk zuur omzet met een

aan de kern gesubstitueerd aminopyridine of aan de kern gesubstitueerd alkylaminopyridine met de algemene formule:



waarin R_2 , R_3 en R_4 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben of met een reactief functioneel derivaat ervan.

- 5 3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men in plaats van een zuur met de algemene formule:

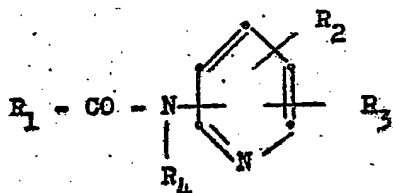


- 10 of van een reactief functioneel derivaat hiervan, het verzadigde broomadditieprodukt van dit zuur of van een reactief functioneel derivaat ervan omzet met een aan de kern gesubstitueerd aminopyridine of aan de kern gesubstitueerd alkylaminopyridine met de algemene formule:



- 15 of met een reactief derivaat ervan en het onmiddellijk verkregen amide van een polybroomvetzuur met 18-20 koolstofatomen op op zichzelf bekende wijze debromeert.

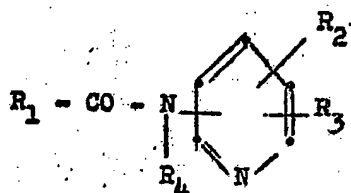
4. Werkwijze volgens conclusie 2 en 3, met het kenmerk, dat men een verkregen amide met de algemene formule:



of een overeenkomstig gesubstitueerd polybroomvetzuuramide, dat

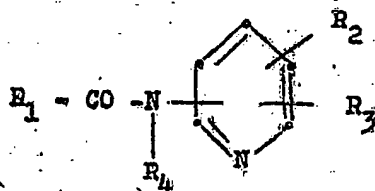
als rest R_2 een nitrogroep bevat, reduceert tot de overeenkomstige verbinding met een aminogroep als rest R_2 .

5. Werkwijze volgens conclusie 2 en 3, met het kenmerk, dat men een verkregen amide met de algemene formule:



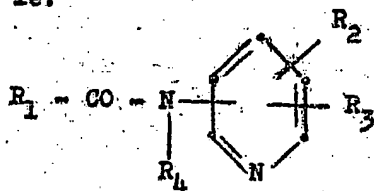
5 of een overeenkomstig gesubstitueerd polybroomvetzuuramide, dat als rest R_2 een oxoalkylgroep bevat, reduceert tot de overeenkomstige verbinding met een hydroxyalkylgroep als rest R_2 .

6. Werkwijze volgens conclusie 2 en 3, met het kenmerk, dat men een verkregen amide met de algemene formule:



10 of een overeenkomstig gesubstitueerd polybroomvetzuuramide, dat als rest R_2 een hydroxyalkylgroep of de aminogroep bevat, acyleert tot de overeenkomstige verbinding met een alkanoyloxyalkyl- respectievelijk alkanoylaminogroep als rest R_2 .

15 7. Werkwijze volgens conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat men een verkregen amide met de algemene formule:



omzet in het overeenkomstige ureumadduct.

8. Werkwijze volgens conclusies 1 - 4, met het kenmerk, dat men een verkregen verbinding met de algemene formule:



waarin R_2 een amino-, alkylamino- of dialkylaminogroep aangeeft, omzet in een additiesout met een anorganisch of organisch zuur.

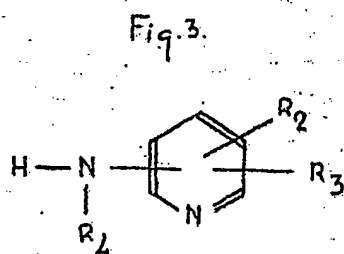
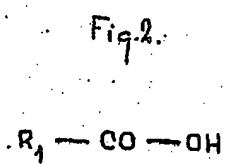
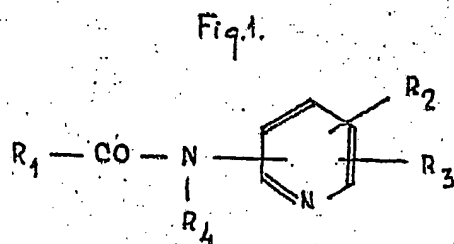
- 5 9. Werkwijze ter bereiding van therapeutisch actieve preparaten, met het kenmerk, dat men hierin als therapeutisch actieve component tenminste een verbinding opneemt met de algemene formule:



waarin R_1 -CO-, R_2 , R_3 en R_4 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben.

- 10 10. Gevormde farmaceutische preparaten, zoals tabletten, capsules, dragées en dergelijke verkregen volgens conclusie 9.

- - - -



J. R. BEIGY A. G.
Bazel

6509930

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.